

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

FRIEDRICH GLAUNER

**Beitrag zur primären Multiplizität
maligner Neoplasmen nach Untersuchungen
am Sektionsgut**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing

Vorstand: *Prof. Dr. E. Langer*

**Beitrag zur primären Multiplizität maligner
Neoplasmen nach Untersuchungen
am Sektionsgut**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Glauner

München

1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	<i>Prof. Dr. E. Langer</i>
Mitberichterstatter:	<i>Prof. Dr. W. Büngeler</i>
Dekan:	<i>Prof. D. R. Zenker</i>
Tag der mündlichen Prüfung:	7. 12. 65

MEINEN ELTERN
IN VEREHRUNG UND DANKBARKEIT
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung, Begriff und Kriterien	7
B. Fragestellung und Methode	9
C. Ergebnisse	10
1. Häufigkeit	10
2. Organverteilung und Tumorkombination	13
3. Organsystembezug und seine Gliederung	15
4. Geschlecht und Alter	17
5. Metastasen	18
6. Zeitliches Intervall	20
7. Klinische Diagnose	20
8. Beruf und Anamnese	20
9. Nebenfunde	21
D. Ursachen primär multipler maligner Neoplasmen	21
E. Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	28

A. Einleitung, Begriff und Kriterien

Zur Zeit *Virchows* lehnte man das gleichzeitige Vorkommen mehrerer, voneinander unabhängiger maligner Neoplasmen beim Menschen, das man als „primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste“ bezeichnet, ab. *Broka* und *Lebert* veröffentlichten um das Jahr 1850 die ersten einschlägigen Beobachtungen. Aber erst seit *v. Volkmann* auf dem 3. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1874 das gleichzeitige Vorkommen multipler Krebse bei Teer- und Paraffinarbeitern bewies, hat das Schrifttum schnell an Umfang zugenommen. Dabei handelt es sich einerseits um Feststellungen am Sektionsmaterial, andererseits um klinische Fälle. Das Beobachtungsgut wird oft nach sehr unterschiedlichen Gesichtspunkten gegliedert mit dem Ziele, nicht nur die Geschwulstformen und ihre Lokalisationen, wie sie bei ein und demselben Menschen vorkommen können, aufzuzeigen, sondern darüber hinaus Hinweise für die Entstehung, die Disposition und die Immunität des Krebses zu gewinnen.

Die Frage, ob im konkreten Falle eine primäre oder sekundäre Multiplizität maligner Neoplasmen vorliegt, ist nach *Borst* in der Schwierigkeit der diagnostischen Abgrenzung der gefundenen Geschwülste begründet, was sich auch in den verschiedenen Vorschlägen zur Festsetzung entsprechender Kriterien widerspiegelt. Keiner dieser Vorschläge konnte sich bisher allgemeingültig durchsetzen.

Billroth hat als erster im Jahre 1889 sehr strenge, deshalb umstrittene und in fast allen einschlägigen Arbeiten diskutierte Kriterien für die primäre Multiplizität maligner Tumoren aufgestellt. Er forderte: primär multiple Geschwülste müssen 1. eine verschiedene mikroskopische Struktur haben, 2. die Geschwulstzellen müssen sich vom Mutterboden ableiten lassen und 3. jeder Tumor muß eigene Metastasen haben.

Dagegen äußerten *Borst*, *Oberndorfer*, *Goetze*, *Lubarsch*, *Siebke*, *Puhr*, *Madlener*, *Springorum*, *Schimmelbusch* und *K. H. Bauer* Bedenken. So bemerken *Borst* und auch *Schimmelbusch* zum Punkt 1, multiple Tumoren des gleichen Gewebssystems, z. B. der Haut oder des Darmes, könnten durchaus den gleichen histologischen Bau haben; *Lubarsch* hebt zu Punkt 2 hervor, es sei oft nicht möglich, maligne Tumoren eindeutig von ihrem Mutterboden abzuleiten. Ebenso fehlt nach *Siebke* den heterologen, wenig ausgereiften Krebsen und nach *Madlener* und *Ludwig* den Neoplasmen, die sich aus versprengten Gewebskeimen ent-

wickeln, überhaupt ein Mutterboden. Schließlich sei zur dritten Forderung nicht einzusehen, warum beide Primärtumoren metastasieren müssen, zumal dann alle Fälle mit klinischer Heilung des einen der beiden Krebse nicht unter den Begriff der primären Multiplizität gerechnet werden dürften. *Poth* vertritt deshalb die Meinung, die Kriterien *Billroths* trügen zwar weitgehend zur Sicherung der Diagnose bei, seien aber für statistische Untersuchungen unbrauchbar, weil durch sie die wirkliche Häufigkeit primär multipler Geschwülste nicht erfaßt werden könne.

In dem Streben nach einer einheitlichen Arbeitsgrundlage wurden viele Kriterien zur Charakterisierung primär multipler Neoplasmen aufgestellt, ohne aber allgemein anerkannt zu sein. So wandelte *Goetze* im Jahre 1913 die Forderungen *Billroths* in dem Sinne ab, daß 1. primär multiple Tumoren den grob anatomischen und mikroskopischen Bau der bekannten Primärkrebses ihres Standortes haben müßten, 2. kein Tumor dem anderen durch irgendeine Form der Metastasierung subordiniert sein dürfe und 3. die Diagnose durch den Nachweis eines der bekannten gemeinsamen prädisponierenden, dysontogenetischen oder nosologischen Momente, eventuell durch eigene Metastasen gestützt werde. *Schuster*, *Müller*, *Brown*, *Latour* und *Dodds* wendeten für ihre Arbeiten über primäre Multiplizität diese Kriterien an, *Puhr* hat aber gegen den Punkt 1 Bedenken, da sich Metastasen eines malignen Tumors bis zu einem gewissen Grad den Verhältnissen des Mutterbodens gestaltlich anpassen könnten. Nach *Müller* sollte man aber die Feststellung *Virchows* berücksichtigen, daß bestimmte Organe Lieblingsitz nur für primäre, andere nur für sekundäre, d. h. metastatische Geschwülste seien. *Siebke* hält es aber für unmöglich, so schwierige Verhältnisse, wie sie die Beurteilung der primären Multiplizität der Tumoren mit sich bringe, durch „Sätze zu bannen“ und forderte deshalb für jede Einzelbeobachtung eine genaue Beweisführung; ebenso stellt *Anderhub* die fallweise genaue Prüfung der klinischen, morphologischen und histologischen Merkmale heraus. *Madlener* hält das Fehlen einer gegenseitigen Abhängigkeit der entsprechenden Tumoren für das Wesentliche; ähnlich äußern sich *Warren* und *Gates*, *Albrecht* und *Watson*. *Springorum* sieht in der zeitlichen und räumlichen Differenz der Neubildungen, in der histologischen Verschiedenheit und in der Rezidivfreiheit nach Beseitigung des zweiten Neoplasmas Hinweise für die primäre Multiplizität; im Gegensatz dazu sei das Auftreten

zweier Neoplasmen gleichzeitig oder kurz nacheinander, außerdem die Bildung des Zweitumors in unmittelbarer Nachbarschaft des Ersttumors, sowie der histologisch gleiche Bau und das Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen trotz radikaler Entfernung der Zweitgeschwulst kennzeichnend für die sekundäre Multiplizität. Schließlich versteht *Keitler* unter primärer Multiplizität das gleichzeitige Vorkommen zweier oder mehrerer bösartiger Tumoren bei ein und demselben Individuum, vorausgesetzt, daß die einzelnen Geschwülste zueinander weder im Verhältnis der Metastase noch der Implantation stehen. *Madlener* ergänzt diese Definition, indem er das zeitliche Nacheinander in der Entstehung der Blastome, die „sukzedane Multiplizität“, die bei den zunehmenden Erfolgen der Krebstherapie eine immer größere Bedeutung für die klinische statistische Auswertung gewinnt, herausstellt.

Sicher erleichtern alle diese Kriterien die sehr schwierige klinische Diagnose einer primären Multiplizität von Geschwülsten, sie entbinden aber den Arzt nicht von einer weiteren sorgfältigen Beobachtung des Patienten, da alle angeführten Merkmale fallweise eine unterschiedliche Beweiskraft haben.

Im Gegensatz zur primären versteht man unter der „sekundären Multiplizität“ das Auftreten mehrerer gleichartiger Geschwülste durch Metastasierung.

B. Fragestellung und Methode

Die eigenen Untersuchungen hatten das Ziel, aus dem Sektionsgut des Pathologischen Institutes des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing vom Jahre 1930 bis einschließlich 30. Juni 1965 alle Fälle primärer multipler maligner Neoplasmen zu erfassen, sie nach ihrem Sitz in den einzelnen Organsystemen, dem Alter und Geschlecht sowie nach der Art der Gewächse aufzuschlüsseln und schließlich mit ähnlichen Untersuchungen in dem uns zugänglichen Schrifttum zu vergleichen. Wir haben dabei jeden Fall sorgfältig geprüft und der primären Multiplizität nur jene Fälle zugeordnet, bei denen mindestens 2 eindeutig maligne Tumoren vorlagen, die makroskopisch und mikroskopisch sowie nach ihrer Lokalisation dem jeweiligen Standort entsprachen, histologisch eine verschiedene Struktur hatten, und eine gegenseitige Abhän-

gigkeit als Metastase mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit auszu-schließen war. Histologisch nicht gesicherte Fälle wurden in einer Gruppe „wahrscheinliche primäre Multiplizität“ zusammengefaßt und bei der Berechnung der Häufigkeit primärer Multiplizität für theoretische Erwägungen berücksichtigt.

C. Ergebnisse

Das eigene Untersuchungsgut umfaßt 34 596 Leichenöffnungen, die von Januar 1930 bis 30. Juni 1965 durchgeführt wurden. Todesfälle gynäkologischer Erkrankungen sind nur in geringer Zahl vertreten, weil das Krankenhaus keine eigene gynäkologische Abteilung hat.

Unter diesen 34 596 Obduktionen waren 60 Fälle primär multipler maligner Neoplasmen, die den aufgestellten Kriterien entsprachen (Tab. 1 im Anhang S. 26). In 51 Fällen handelte es sich um die Kombination von 2 Karzinomen, in einem Fall sogar von 3 Karzinomen, und in 8 Fällen um die Kombination eines Karzinoms mit einem Sarkom.

1. Häufigkeit

Tab. 2 Häufigkeit primär multipler maligner Neoplasmen

	Zahl	prim. mult. Neoplasmen		multiple Karzinome		Kombination: Karz.-Sarkom	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Sektionen	34596	60	0,17	52	0,15	8	0,02
maligne Neopl.	5677	60	1,06	52	0,92	8	0,14
Karzinome	5407	60	1,11	52	0,96	8	0,15

Die Häufigkeit der primären Multiplizität beträgt 1,06 % aller aut-optisch erfaßten malignen Neoplasmen (Tab. 2) und liegt damit an der unteren Zahlengrenze der im Schrifttum veröffentlichten Sektionsstatistiken (Tab. 3). Eine Berechnung der zu erwartenden Häufigkeit war wegen zu vieler unbekannter Faktoren nicht möglich. Der niedrige Prozentsatz primärer Multiplizität im eigenen Untersuchungsgut läßt für die primär multiplen malignen Neoplasmen nur auf ein zufälliges

Zusammentreffen zweier oder mehrerer Geschwülste schließen und macht eine besondere Disposition zur Tumorbildung unwahrscheinlich.

Tab. 3 Vergleich zur Häufigkeit primär multipler Neoplasmen

Name des Autors	Material	Zahl der Neoplasmen	Prim. Multiplizität
<i>Warren u. Gates</i> (1932)	Sammelstatistik	29740	1,84 %
<i>Jonkheere u. Votguenne</i> (1935)	Sammelstatistik	29788	1,2 %
<i>Desaive</i> (1956)	klin. Fälle	7543	2,9 %
<i>Peller</i> (1925)	klin. Fälle	5786	0,69 %
<i>Springorum</i> (1950)	klin. Fälle	4920	1,1 %
<i>Albrecht</i> (1952)	autopt. Fälle	6188	3,28 %
<i>Glauner</i> (1965)	autopt. Fälle	5677	1,06 %

Die Häufigkeit der primären Multiplizität maligner Tumoren schwankt nach den im Schrifttum veröffentlichten Statistiken zwischen 0,69 % und 3,28 % (Tab. 3). Diese erhebliche Variationsbreite läßt sich einmal auf die unterschiedlichen Kriterien, die als Grundlage für die Diagnose primär multipler Tumoren dienten, und außerdem auf das zahlenmäßig zu kleine Untersuchungsgut zurückführen. Nach *Warren* und *Gates* ist der Prozentsatz primär multipler Neoplasmen um so geringer, je größer das Untersuchungsmaterial ist. Außerdem läßt sich ein Teil der Unterschiede aus der wechselnden Zusammensetzung des Untersuchungsgutes bei Statistiken autoptischer und klinischer Fälle erklären.

Die primären Doppelgeschwülste stehen mit großem Abstand an der Spitze, während drei primäre maligne Neoplasmen selten sind und nach *K. H. Bauer* etwa 0,50/100 aller bösartigen Tumoren betragen sollen. Im eigenen Untersuchungsmaterial sind neben 59 Doppelgeschwülsten nur einmal 3 primäre Karzinome vorgekommen (Tab. 1, S. 26). Vier- und fünffache Tumoren bei ein und demselben Geschwulstträger sind große Raritäten.

Die primäre Multiplizität maligner Tumoren beträgt nach *K. H. Bauer* 1 %. Nach seiner Meinung ist diese Zahl eher zu hoch als zu niedrig, da wahrscheinlich Fälle mit sekundärer Multiplizität mitgerechnet seien. *Levevre* betont im Gegensatz dazu, die tatsächliche Häu-

figkeit primär multipler Tumoren müsse über der errechneten liegen, weil zweifelhafte Fälle meist ausgeschieden würden. Auch in unserem Untersuchungsgut sind durch die strengen Auslesekriterien wahrscheinlich einige Fälle primär multipler Blastome nicht erfaßt worden. Deshalb errechneten wir die theoretisch größtmögliche Häufigkeit von primärer Multiplizität in unserem Material, indem wir die 19 unsicheren und deshalb ausgeklammerten Fälle, die nicht allen geforderten Kriterien entsprachen, den primär multiplen Neoplasmen zuzählten. Dadurch erhöht sich der Prozentsatz an Doppelkarzinomen von 0,96 % auf 1,3 % und der Anteil der multiplen Neoplasmen von 1,06 % auf 1,4 %. Sicher liegt in unserem Material die tatsächliche Häufigkeit primär multipler maligner Neoplasmen jeweils zwischen diesen beiden Werten, wahrscheinlich näher dem ersten.

Schuster lehnt für die Ermittlung der Häufigkeit primär multipler Tumoren die einfache statistische Auswertung, besonders von Sektionsfällen, ab, weil es sich dabei um ein ausgesuchtes Beobachtungsgut handele. Außerdem erkennt er auch jene klinischen Fälle nicht an, die den Bezug auf die Gesamtbevölkerung und die Überlebenszeit unberücksichtigt lassen.

Regaud fand bei 1009 nur eine kurze Zeit klinisch kontrollierten Krebspatienten in 9 Fällen (0,9 %) primär multiple Geschwülste und bei 284 Patienten, die über 6 Jahre beobachtet wurden, 6 Fälle, entsprechend 2,1 %. *Watson* wies unter 56 Patienten, die ein Lungenkarzinom 10 Jahre überlebt hatten, in 7 Fällen einen Zweitkrebs nach.

Diese Feststellungen belegen die Bedeutung der Überlebenszeit für das Auftreten primär multipler Tumoren. Dazu schreibt *Grosse*: „Im Sektionsgut muß der Prozentsatz der Kombinationsfälle (zweier verschiedener ernsterer Erkrankungen) um so niedriger erscheinen, je mehr die Letalität der weniger infausten Erkrankung über die allgemeine Mortalität überwiegt. Dadurch werden scheinbar negative Syntropien und Dystropien vorgetäuscht, welche nach Berücksichtigung vorzeitigen Absterbens verschwinden.“ *Müller* wies, allerdings an einem kleinen Material, was schon *Desaive* hervorhob, eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der errechneten Erwartung und der tatsächlichen primären Multiplizität nach, wobei er eine Krebsdauer von 1½ Jahren unterstellte. *Schuster* kommt beim Kollumkarzinom unter Berücksichtigung der Krebstodesfälle bestimmter Altersgruppen der Gesamtbevölkerung sowie der Überlebenszeit zu dem Ergebnis, die Krebserwar-

tung der Karzinomträger sei genauso groß wie die der Gesamtbevölkerung; allerdings hatte er für seine Berechnungen nur 26 geeignete Fälle ausgesucht. *Desaive* sowie *Warren* und *Gates* konnten wesentlich mehr Fälle primär multipler Neoplasmen feststellen, als nach ihren statistischen Vorausberechnungen zu erwarten waren. Berechnungen über die Häufigkeit primärer Multiplizität maligner Neoplasmen, die mit „Unbekannten“ arbeiten und daher so verschiedene Ergebnisse aufweisen, haben keine genügende Beweiskraft.

2. Organverteilung und Tumorkombination

Nach der Aufgliederung der Fälle hinsichtlich ihrer Lokalisation (Tab. 4) sind jene Organe, die bevorzugter Sitz von Einzelkrebsen sind, auch häufig Ort primär multipler maligner Neoplasmen. Über Erwarten häufig waren das Rektumkarzinom und der hypernephroide Nierenkrebs. Diese beiden Karzinomformen metastasieren meist relativ spät, so daß offenbar genügend Zeit für die Bildung des zweiten malignen Neoplasmas besteht. Außerdem fällt das hohe Durchschnittsalter der Tumorträger auf, das beim Rektumkarzinom 72 Jahre, beim Prostatakrebs 73,5 Jahre und beim Harnblasenkarzinom 75 Jahre beträgt (Tab. 4).

Tab. 4 Lokalisation, Geschlechtsverteilung und Durchschnittsalter

Lokalisation der Karzinome	Fallzahl	%	♂	♀	Durchschnitts- alter in J.
Magen	24	40 %	16	8	69,6
Rektum	15	25 %	10	5	72,0
Bronchus	12	20 %	11	1	64,3
Niere	11	18,3 %	6	5	66,7
Prostata	10	16,7 %	10	—	73,5
Dickdarm	7	11 %	5	2	70,7
Mamma	5	8,3 %	—	5	65,8
Uterus	5	8,3 %	—	5	66,0
Gallenblase	5	8,3 %	—	5	70,2
Leber	3	5 %	2	1	61,3
Oesophagus	3	5 %	3	—	65,0
Harnblase	3	5 %	1	2	75,0
Sarkome	8	13,3 %	4	4	69,8

Die primäre Multiplizität maligner Tumoren soll im weiblichen Genitaltrakt besonders häufig vorkommen. So fand *Huber* unter 4078 Genitalkarzinomen 199 Fälle (4,8 %) primär multipler Geschwülste, darunter 136 Zweitumoren, die sich wieder im Genitalsystem entwickelt hatten. Unter den 63 Zweitblastomen außerhalb des Genitales befanden sich 22 Tumoren der Mamma. *Brown, Latour* und *Dodds* wiesen bei der Kontrolle einer großen Zahl von Frauen mit Genitalkrebs unter 109 Zweitgeschwülsten 63 wieder im Genitaltrakt nach. *Karger* fand an seinem Sektionsmaterial bei 1400 Krebsfällen nur 1%, aber bei 797 Karzinomen des weiblichen Genitales 2% primäre Multiplizität. Den hohen Prozentsatz primär multipler Krebse des weiblichen Genitales beziehen *Theilhaber* und *Edelbert* auf das sehr frühe Einsetzen seniler Veränderungen in diesem Organsystem, so daß ungefähr die doppelt so lange Zeit für die Bildung eines Krebses bestehe als in jedem anderen Organsystem. Wegen der geringen Zahl weiblicher Genitalkrebse unseres Untersuchungsgutes, das in dem Fehlen einer gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses begründet ist, können wir zu dieser Frage nicht Stellung nehmen.

Eine bevorzugte Kombination primär multipler Tumoren ist nach *Desaive* beim Mann die Koppelung von Geschwülsten der Haut und des Verdauungsschlauches und bei der Frau die der Mamma und des Uterus. Das Vorherrschen dieser Kombinationsformen ließ sich durch die eigenen Untersuchungen nicht bestätigen (Tab. 5). *Fischer* stellt beim Mann die Verknüpfung von Rektum- und Magenkrebs, die wir in 4 Fällen beobachteten (Tab. 5), und bei der Frau die primären Mehrfachgeschwülste der Genitalorgane heraus. *Mider, Schilling, Donovan* und *Rendall* beobachteten eine über der statistischen Erwartung liegende Häufung von Brust- und Dickdarmkrebsen, was wir ebenfalls nicht bestätigen können. *Gardiol* wies bei 12,5 % der von ihm untersuchten Bronchialkarzinome ein Carcinoma in situ als Zweitumor nach, während in unserem Material keine Häufung von Lungentumoren bestand (Tab. 5). *Poth* fand bei 14,9% der untersuchten Hautkarzinome eine primäre Multiplizität, die im eigenen Untersuchungsgut nur 3 Fällen entsprach (Tab. 5).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß beim Mann primär multiple Tumoren des Magen-Darmtraktes und bei der Frau die des inneren Genitales bevorzugt vorkommen.

Tab. 5 Zahl und Art der Tumorkombinationen

Lokalisation der Karzinome	Lokalisation der Karzinome															
	Magen	Rektum	Bronchus	Niere	Prostata	Dickdarm	Mamma	Uterus	Gallenblase	Leber	Oesophagus	Harnblase	Ovar	Haut	Hypophyse	Kehlkopf
Magen	1	4	4	2	1	2		1	3		2	1		1		2
Rektum	4		1		2	1	1	1			1	1				3
Bronchus	4	1		1	3			1				1			1	
Niere	2		1	1		3	2	1	1	1				1		
Prostata	1	2	3			1				1						1
Dickdarm	2	1		3	1									1		1
Mamma			1		2					1						1
Uterus	1	1	1	1					1							
Gallenblase	3			1				1								
Leber				1	1		1									
Oesophagus	2	1	1													
Harnblase	1	1														
Ovar													1			
Haut	1			1		1										
Hypophyse																1
Kehlkopf			1													
Pankreas					1											
Sarkom	2	3			1		1							1		

3. Organsystembezug und seine Gliederung

Schimmelbusch machte im Jahre 1887 erstmals darauf aufmerksam, daß primär multiple Tumoren in einem Organsystem, z. B. der Haut, eine Sonderstellung unter den primär multiplen Geschwülsten einnehmen. Er teilte deshalb die primären Mehrfachgeschwülste in drei Gruppen ein: Tumoren 1. eines Organsystems, 2. symmetrisch angelegter Organe und 3. verschiedener Organsysteme. *Anderhub* gab in Anlehnung an *Siebk*e, *Nehr*korn, *Egli* und *Harbitz* eine Klassifikation primär maligner Tumoren, wobei er nach dem Ort des Sitzes unterscheidet in 1. Tumoren im gleichen Organ, entweder räumlich getrennt

oder nicht, und 2. Tumoren im gleichen Organsystem. Beide Gruppen bezeichnet er als „systematisierte primär multiple Tumoren“. In einer 3. Gruppe faßt er alle Tumoren in verschiedenen Organsystemen zusammen. Außerdem unterscheidet er primär multiple Tumoren, die gleichzeitig (synchron) und solche, die zeitlich nacheinander (metachron) auftreten. Nach dem mikroskopischen Bau grenzt er schließlich die karzinomatösen von den sarkomatösen und den gemischtzelligen Neoplasmen ab. *Pusateri* gliedert außerdem die primär multiplen Neoplasmen in solche auf, die in physiologisch voneinander abhängigen Organen, z. B. Uterus und Mamma, vorkommen.

Warren und *Gates* sowie *Siebke* klammern Doppelkrebse mit bekannter gemeinsamer Ätiologie, z. B. bei Paraffin-, Teer-, Anilin- oder Rußeinwirkung, chronischem Ekzem, Röntgenschaden oder Polyposis intestini, aus der Gruppe der primär multiplen Karzinome aus. Diese Krebsfälle sollte man aber in Übereinstimmung mit *K. H. Bauer* nicht weglassen, sondern in einer Sondergruppe zusammenfassen, da gerade sie eine ansehnliche Zahl unter den primär multiplen Tumoren ausmachen. *Siebke* geht sogar so weit, daß er in seiner Statistik auch alle primär multiplen Karzinome in einem Organ, in einem Organsystem oder in Organen mit physiologischer Abhängigkeit nicht zur primären Multiplizität bösartiger Neubildungen zählt.

In unserem Untersuchungsmaterial stellten wir 13 Fälle systematisierter primär multipler Krebse in einem Organsystem fest, was 21,7 % aller primär multiplen malignen Neoplasmen entspricht. Davon entfallen 9 Fälle auf das männliche Geschlecht, was 25 % aller Doppelgeschwülste bei Männern entspricht, und 4 Fälle auf das weibliche Geschlecht, das sind 16,6 % aller primären Doppelgeschwülste bei Frauen. Der Anteil systematisierter Karzinome unter den primär multiplen Karzinomen wird im Schrifttum mit 60–65 % wesentlich höher angegeben. Bei *Jonkhoeve* und *Votguenne* waren 61,5 % von 755 Fällen und bei *Slaughter* 64,7 % von 1868 Fällen systematisierte primär multiple Neoplasmen. Weiter aufgegliedert (Tab. 6) stehen bei *Slaughter* die Primärtumoren im gleichen Organ an der Spitze.

Die Diskrepanz zwischen dem niedrigen Prozentsatz systematisierter primär multipler Blastome unseres Untersuchungsgutes im Gegensatz zu dem des Schrifttums hängt wahrscheinlich mit der strengen Auswahl unserer Fälle zusammen. Gerade bei den Systemkarzinomen und besonders bei denen in paarigen Organen oder in ein und demselben

Tab. 6 Organverteilung systematisierter primärer Multiplizität
nach *Slaughter*

Gleiches Organ	749	40 %
Paarige Organe	269	14,4 %
Magen-Darmtrakt	145	7,7 %
Weibl. Genitale	32	1,7 %
Harnsystem	18	0,9 %
Insgesamt		64,7 %

Organ ist es oft nicht möglich, die sekundäre Multiplizität genügend sicher auszuschließen. In 11 von den 13 systematisierten Karzinomen unseres Untersuchungsmaterials handelte es sich um Tumoren des Verdauungstraktes, davon waren 9 Männer und nur 2 Frauen die Tumorträger, was mit der hohen Krebsquote dieses Organsystems beim Mann zusammenhängt, die 36 % aller Karzinome beträgt. Die im Schrifttum hervorgehobene Häufung von Systemkarzinomen des weiblichen Genitaltraktes konnten wir aus den angeführten Gründen nicht feststellen.

4. Geschlecht und Alter

Von den 60 Fällen der primär multiplen Tumoren waren 36 Männer (60 %) und 24 Frauen (40 %) die Träger der Geschwülste. Die Zahlen sind für die tatsächliche Geschlechtsverteilung nicht bindend, weil Fälle mit gynäkologischen Erkrankungen in unserem Obduktionsgut nur selten zu finden sind.

Nach *Burke*, *Albrecht* und *Owen* überwiegt bei der primären Multiplizität maligner Neoplasmen das männliche Geschlecht, im Gegensatz zu den einfachen Krebsen, bei denen nach *K. H. Bauer* das weibliche Geschlecht mit 55 % vorherrscht. *Warren* und *Gates* sowie *Jonkheere* und *Votguenne* konnten diese Feststellung an ihren großen Sammelstatistiken nicht bestätigen.

Die Geschlechtsverteilung ergab in bezug auf die befallenen Organe im allgemeinen keine wesentliche Abweichung von der der Einfachkrebsen. Unter den 12 Bronchialkarzinomen unseres Materials war nur eine Frau die Tumorträgerin, während alle 5 Gallenblasenkarzinome bei Frauen vorkamen (Tab. 4), ein Verhalten, das mit dem der einfachen Karzinome übereinstimmt.

Das Durchschnittsalter der Tumorträger liegt bei der primären Multiplizität bösartiger Tumoren wesentlich höher als bei den einfachen malignen Neoplasmen (Tab. 7).

Tab. 7 Durchschnittsalter einfacher und primär multipler maligner Neoplasmen

Autoren	Durchschnittsalter in Jahren			
	einfache Krebse		prim. mult. Krebse	
	♂	♀	♂	♀
<i>Warren u. Gates (1932)</i>	59	57	67,7	58,2
<i>Hilgert (1938)</i>	56	55	61	58
<i>Holmquist u. Nelson (1938)</i>	62,87	63,30	67,46	66,80
<i>Desaive (1956)</i>	58,95	57,35	62,37	59,89
<i>Glauner (1965)</i>	—	—	68,4	69,4

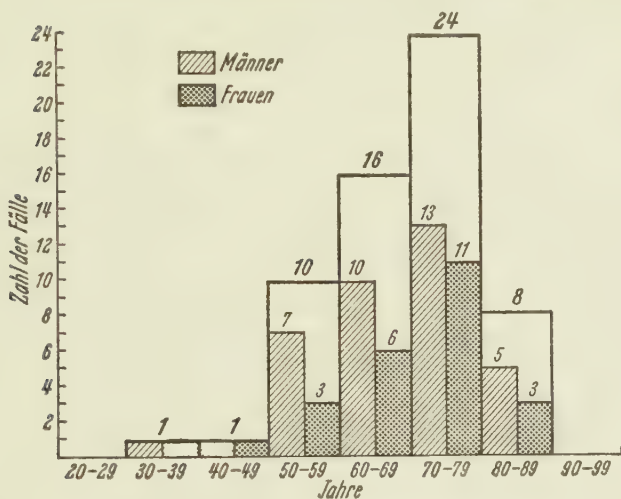
Es beträgt in unserem Untersuchungsgut 68,8 Jahre und liegt bei den Frauen um ein Jahr höher als bei den Männern. Die Werte liegen um 8 bis 10 Jahre über dem Durchschnittsalter der einfachen malignen Neoplasmen und erreichen die obere Grenze des im Schrifttum angegebenen Durchschnittsalters primär multipler maligner Neoplasmen. Der hohe Altersdurchschnitt unseres Untersuchungsmaterials erklärt sich durch die geringe Zahl von Doppelgeschwülsten des weiblichen Genitales, weil diese schon in relativ jungen Jahren auftreten; der durchschnittliche Altersgipfel ist deshalb nach dem Schrifttum bei den Frauen um einige Jahre niedriger als bei den Männern (Tab. 7).

Schlüsselt man die Träger von primären Mehrfachgeschwülsten nach Zehnjahresgruppen auf (Tab. 8), so findet man den Gipfel mit 24 Fällen (40 %) im 8. Jahrzehnt, während im 7. (26 %), im 6. (16,7 %) und im 9. (13,3 %) Dezennium die Werte wesentlich tiefer liegen. Bei den Männern war der jüngste Tumorträger 37 Jahre und der älteste 82 Jahre, bei den Frauen die jüngste 43 und die älteste 87 Jahre alt.

5. Metastasen

In 12 Fällen (20 %) unseres Untersuchungsmaterials, darunter 7 Fälle von Bronchialkarzinomen, metastasierten beide Tumoren. In 34 Fällen

Tab. 8 Altersverteilung primär multipler Neoplasmen



(56,7 %) metastasierte eine der beiden Geschwülste und in 14 Fällen (23,3 %) fehlten Metastasen, unter ihnen waren 8 Magenkarzinome.

Tab. 9 Metastasen primär multipler maligner Neoplasmen

Primäre Karzinome	Zahl der Fälle	mit Metastasen	ohne Metastasen
Magen	24	11	13
Rektum	15	2	13
Bronchus	12	12	0
Niere	11	3	8
Sarkome	8	5	3

Die Rektumkarzinome und die hypernephroiden Nierenkrebse hatten auffallend wenig Metastasen (Tab. 9). Diese Feststellung bestätigt die Annahme, daß die lange Überlebenszeit der Träger solcher Karzinome für das häufige Vorkommen primär multipler maligner Tumoren in diesen Organen verantwortlich ist. Alle Bronchialkarzinome hatten Metastasen, was den frühen Tod der Tumorträger verursachte und da-

mit auch das geringe Vorkommen von Bronchialkarzinomen bei der primären Multiplizität erklärt.

6. Zeitliches Intervall

In 7 von den 60 Fällen (11,7 %) konnte man eine sukzedane Multiplizität nachweisen, wobei in 6 Fällen der erste Tumor operativ und in einem Fall durch Bestrahlung entfernt worden war; in 2 Fällen trat ein Rezidiv auf. Die durchschnittliche Dauer der Intervalle betrug 6,3 Jahre, das längste Intervall 15 Jahre.

Der Prozentsatz der Doppelkarzinome unter den Krebsfällen unseres Untersuchungsgutes betrug von 1930–1949 0,74 %, von 1950–1965 aber 1,2 %. Sämtliche Fälle mit sukzedaner Multiplizität traten im zweiten Zeitabschnitt auf, was auf die Annahme hinweist, daß die Zunahme primär multipler Geschwülste, besonders in der sukzedanen Form, durch die steigende Heilungsquote in der Krebsbehandlung mitbedingt ist. Wenn diese Annahme stimmt, wäre eine weitere Zunahme der sukzedanen Multiplizität entsprechend den Therapieerfolgen zu erwarten.

7. Klinische Diagnose

Klinisch wurden nur in 2 Fällen beide Primärtumoren diagnostiziert, davon 1 Fall von sukzedaner Multiplizität. In 5 Fällen äußerte man nur den Verdacht auf das Vorliegen eines zweiten Primärtumors, was auf die Schwierigkeiten der klinischen Erfassung primärer Mehrfachblastome hindeutet und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der anderen Untersucher steht.

8. Beruf und Anamnese

Der Versuch, die Fälle primär multipler Neoplasmen nach dem Beruf ihres Trägers in vorwiegend manuelle und vorwiegend intellektuelle aufzugliedern, ließ sich nicht einwandfrei durchführen, weil in 29 Fällen der eigentliche Beruf nur mit Angaben wie Rentner und Witwe, oder überhaupt nicht gekennzeichnet war. Von den restlichen 31 Fällen waren 25 manuelle und 6 geistige Arbeiter; eine Aussage über die be-

rufliche Tätigkeit als eventuell disponierender Faktor kann deshalb nicht gemacht werden. Auch aus den Anamnesen waren keine Hinweise auf eine familiäre Tumorbelastrung oder auf Krankheiten, die die Krebsentstehung begünstigen könnten, zu entnehmen.

9. Nebentbefunde

Rössle und *Siebke* forderten, auf die Nebentbefunde bei primär malignen Mehrfachgeschwülsten genau zu achten, um festzustellen, ob dabei Fehl- und Mißbildungen vermehrt vorkommen oder nicht. Die entsprechenden Untersuchungen ergaben in 20 Fällen (33 %) gutartige Neubildungen als Nebentbefunde. Aber nur in 2 Fällen lag eine eindeutige Häufung solcher Neubildungen vor, so im Fall 6, dem einzigen dreifachen primären Karzinom, in Form von Schleimhautpolypen des Rektums, der Cervix uteri und des Corpus uteri, von Leiomyomen der Gebärmutter und eines Meningeoms. Im Fall 46, der Kombination eines Karzinoms mit einem Sarkom, bestanden beiderseitige Adenome der Nebennierenrinden, ein Leiomyom des Uterus und ein Meningeom. Sonst waren als Nebentbefunde nur Einzelgeschwülste und -fehlbildungen nachzuweisen: Leiomyome des Uterus 4mal, Adenome der Nebennierenrinden 4mal, Schleimhautpolypen des Uterus 2mal, Zysten der Nierenrinden 2mal, Gallengangszysten 2mal, beiderseitige Ovarialzysten 1mal, Rektumpolypen 1mal, Doppelmilz 1mal und ein Fibromyom des Dünndarms 1mal. Diese Feststellungen geben keinen eindeutigen Hinweis für ein gehäuftes Vorkommen gutartiger Tumoren oder für Fehlbildungen bei primär multiplen bösartigen Neubildungen.

D. Ursachen primär multipler maligner Neoplasmen

Die Auffassung, das Vorkommen primär multipler maligner Neoplasmen sei rein zufällig, wurde zuerst von *Goetze*, dann auch von *Müller*, *K. H. Bauer*, *Fried*, *Springorum*, *Karger* und *Watson* vertreten. Im Gegensatz dazu glauben *Borst*, *Rössle*, *Desaive*, *Cocchi* und *Warren* und *Gates* an eine besondere Disposition für die Entstehung primärer Mehrfachgeschwülste. *Borst* dachte an eine Multiplizität von Geschwulstanlagen, z. B. überschüssige Gewebskeime oder geweblische

Differenzierungsfehler, da eine Multiplizität von Reizen allein ohne das Vorliegen einer gewissen geweblichen Disposition nicht zur Erklärung genüge. *Cohnheim*, der die Geschwülste von kongenitalen Keimverlagerungen, und *Puhr*, der sie von schlummernden Hamartien und Choristien ableitet, halten die Wirkung entsprechender Reize auf Gewebskeime für die Bildung primär multipler Geschwülste für entscheidend. *K. H. Bauer* lehnt diese Hypothese ab, weil man im Tierexperiment in fast allen Geweben Krebs erzeugen könne. *Rössle* vermutet eine Häufung primär multipler Tumoren bei sogenannten „Tumorfamilien“ und unterstellt außerdem dem Alter einen besonderen Einfluß. Dies basiert auf seiner Anschauung, das Geschwulstproblem sei im wesentlichen ein Altersproblem. *Hemberger* sieht die Ursache der Häufung primär multipler Tumoren im höheren Alter in einer Minderung der Resistenz. *Siebke* vermutet, ein Karzinom mobilisiere die Abwehrkräfte des Körpers so, daß kein zweiter Krebs mehr entstehen könne; erst im Alter, wenn diese Abwehrkräfte vermindert seien, könne sich ein Zweitkrebs entwickeln. *Walther* diskutiert die Frage, ob eine Geschwulst die Disposition zur Bildung eines Zweitgewächses schaffe, während *Desaive* im endokrinen System jenen Faktor vermutet, der eine allgemeine Disposition zur Tumorbildung schaffe. *Warren* und *Gates* erklären die über der statistischen Erwartung nachgewiesene Häufigkeit primär multipler maligner Neoplasmen mit einer besonderen Disposition oder zumindest durch begünstigende Faktoren. *Schuster*, der die allgemeine Disposition zwar ablehnt, hebt lokale wegbereitende Faktoren hervor, z. B. die Polyposis intestini bei den Systemkarzinomen des Magendarmtraktes, sowie die Wirkung von Noxen auf Organsysteme, z. B. die radioaktiven Strahlen beim Schneeberger Lungenkrebs. *Huber* sieht in der über theoretischer Wahrscheinlichkeit gefundenen Häufung primär multipler Tumoren der paarig angelegten Geschlechtsorgane, sowie der Korpuskarzinome eine multizentrische Reaktion auf endogene Noxen.

Keine dieser theoretischen Erwägungen über die Ursachen primär multipler maligner Geschwülste erklärt hinreichend das Auftreten solcher Tumoren. Die Entstehung der primär multiplen Neoplasmen ist eben eng mit dem Krebsproblem verknüpft, und deshalb stützt sich ihre Beurteilung auf die jeweiligen herrschenden Theorien der Krebsentstehung. Das Vorkommen primär multipler Neoplasmen in einem Organsystem könnte man in Hinblick auf die Ergebnisse der modernen experimentellen Krebsforschung auch als Folge der organotropen Wir-

kung krebserzeugender Noxen deuten, zumal im Tierexperiment die Organbezogenheit in Abhängigkeit von der chemischen Struktur des Kanzerogens aufgezeigt werden konnte (*Druckrey, Dontenwill, Schmähl*). Auch für die Bildung multipler Krebse in verschiedenen Organsystemen findet man Hinweise in der experimentellen Krebsforschung. So erzeugten *Schmähl* und *Thomasin* im Tierexperiment mit N,N'-Dinitrosopiperazin Tumoren entweder der Lunge oder der Leber. In einem unter 17 Fällen waren jedoch beide Tumorformen gleichzeitig aufgetreten. Die von der chemischen Struktur des Kanzerogens abhängige organotrope Wirkung erstreckte sich also auf 2 Organe. Die Beantwortung der Frage, warum bei dem einen Tier die Tumoren in beiden Organen und bei den anderen nur in einem Organ aufgetreten waren, deckt sich mit dem Problem der primären Multiplizität maligner Geschwülste beim Menschen. Die Ursachen primärer Multiplizität beim Menschen lassen sich nur im Rahmen der Krebsentstehung klären, wobei die Ergebnisse der tierexperimentellen Tumorforschung vorerst Ansätze zu Modellvorstellungen geben und damit auch gewisse Parallelen zu den systematisierten malignen Neoplasmen bei den Berufskrebsen herstellen können. Fest steht bis jetzt, daß es primär multiple maligne Neoplasmen gibt, wobei nach unseren Untersuchungsergebnissen die geringe Zahl solcher primärer Mehrfachgeschwülste vorerst für ein zufälliges Zusammentreffen von zwei oder mehreren Blastomen spricht. Es ist aber zu berücksichtigen, daß nach *K. H. Bauer* nur 4,3 % der Verstorbenen obduziert werden, so daß die Ergebnisse am Sektionsmaterial keine sichere Aussage über das tatsächliche Vorkommen von primären Mehrfachgeschwülsten in der Gesamtbevölkerung erlauben.

E. Zusammenfassung

1. Unter 34 596 Sektionen, die von Januar 1930 bis Juni 1965 im Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing durchgeführt wurden, waren 5 677 Fälle von einfachen und 60 Fälle von primär multiplen malignen Neoplasmen. Unter den primären Mehrfachgeschwülsten entfielen 51 Fälle auf Doppelkarzinome, 1 Fall auf ein dreifaches Karzinom und 8 Fälle auf die Kombination eines Karzinoms mit einem Sarkom.

2. Die geringe Quote von 1,06 % primär multipler Neoplasmen unter allen Krebsfällen spricht vorerst für ein zufälliges Zusammenreffen zweier oder mehrerer primärer Tumoren.
3. Maligne Tumoren mit günstiger Prognose, wie das Karzinom des Rektum und das hypernephroide Karzinom der Niere, kommen bei primär multiplen Tumoren häufiger vor als Tumoren mit schlechter Prognose, wie z. B. das Bronchialkarzinom.
4. Eine Wertung über die Geschlechtsverteilung primär multipler Geschwülste ist wegen einer zu geringen Zahl gynäkologischer Fälle in unserem Untersuchungsgut nicht möglich.
5. Die primäre Multiplizität maligner Geschwülste hat ihren Altersgipfel im 7. und 8. Jahrzehnt, der somit deutlich höher liegt als bei einfachen malignen Neoplasmen.
6. In 8 Fällen bestand eine sukzedane Multiplizität. Das längste Intervall betrug 15 Jahre. Eine Zunahme der sukzedanen Multiplizität ist bei Verbesserung der Krebsprognose zu erwarten.
7. Primär multiple maligne Neoplasmen werden klinisch nur selten diagnostiziert.
8. Beruf und Anamnese geben keinen Hinweis auf prädisponierende Faktoren.
9. In 20 Fällen (33 %) fanden wir gutartige Tumoren als Nebenfunde, die in 2 Fällen gehäuft aufgetreten waren.
10. Die Ursachen primär multipler maligner Tumoren sind offenbar die gleichen wie für die Einzelkrebse und nur bei den multipel auftretenden Berufskrebsen als definierte chemische Kanzerogene bekannt.

Anhang Tabelle 1

Tab. 1 Aufgliederung der 60 Fälle von primär multiplen malignen Neoplasmen des Untersuchungsgebietes

Nr.	Sekt. Nr.	Geschl.	Alter	Carcinom 1	Carcinom 2	Carcinom 3	Sarkome	Metastasen
1.	50/31	♂	75 J.	Magen	Rektum	—	—	1
2.	249/31	♂	59 J.	Hypophyse	—	—	Großhirn	—
3.	219/33	♂	58 J.	Sigma	re. Niere	—	—	1
4.	817/33	♀	73 J.	Harnblase	Rektum	—	—	—
5.	869/33	♂	66 J.	Prostata	Magen	—	—	1
6.	29/34	♀	67 J.	Colon	Haut	li. Niere	—	—
7.	87/34	♀	61 J.	Magen	Gallenblase	—	—	1,2
8.	395/34	♀	75 J.	Portio ut.	Gallenblase	—	—	1,2
9.	1137/35	♂	37 J.	Oesophagus	Magen	—	—	1
10.	533/36	♂	59 J.	Rektum	—	—	Mediastinum	Sarkom
11.	728/26	♂	81 J.	Magen	Rektum	—	—	1
12.	1219/36	♀	63 J.	Corp. uteri	Rektum	—	—	1
13.	588/37	♂	70 J.	Rektum	—	—	li. Pleura	Sarkom
14.	206/38	♂	75 J.	Prostata	Rektum	—	—	1
15.	1094/38	♀	78 J.	li. Mamma	Rektum	—	—	1
16.	1562/38	♂	72 J.	Magen	Haut	—	—	1
17.	161/39	♂	59 J.	Magen	Rektum	—	—	1
18.	776/39	♀	77 J.	Portio ut.	Magen	—	—	—
19.	1694/39	♂	64 J.	re. Niere	Sigma	—	—	1
20.	1814/39	♂	54 J.	Magen	li. Niere	—	—	1
21.	475/40	♂	79 J.	Prostata	Pankreas	—	—	1,2
22.	1406/41	♀	77 J.	li. Niere	re. Mamma	—	—	1
23.	27/42	♀	55 J.	li. Mamma	—	—	Beckenschaufel	1, Sarkom
24.	158/43	♀	64 J.	Magen (Cardia)	Magen (Pylor.)	—	—	—
25.	1028/43	♀	72 J.	Portio ut.	li. Niere	—	—	1
26.	899/45	♂	81 J.	Oesophagus	Rektum	—	—	1,2
27.	110/46	♂	57 J.	Bronchus re.	re. Niere	—	—	1
28.	258/46	♂	74 J.	Bronchus, li.	Magen	—	—	1
29.	34/47	♂	77 J.	Prostata	—	—	li. Lende	1, Sarkom

30.	373/51	♂	77 J.	Oesophagus	Magen	—	—	—
31.	437/53	♂	81 J.	Rektum	Prostata	—	—	—
32.	451/54	♂	76 J.	Colon	Magen	—	—	—
33.	602/54	♀	74 J.	Magen	—	—	—	—
34.	231/55	♀	70 J.	Rektum	Colon	—	—	—
35.	241/55	♀	43 J.	Bronchus, li.	Portio ut.	—	—	1
36.	84/56	♂	62 J.	Bronchus, li.	Rektum	—	—	1
37.	573/56	♂	56 J.	Bronchus, li.	Magen	—	—	1,2
38.	730/56	♂	76 J.	Bronchus, li.	Magen	—	—	1,2
39.	749/56	♂	63 J.	Bronchus, re.	Harnblase	—	—	1
40.	314/57	♀	58 J.	Leber	li. Mamma	—	—	1,2
41.	366/58	♂	81 J.	Bronchus, re.	Prostata	—	—	1,2
42.	400/58	♀	64 J.	Bronchus, li.	Prostata	—	—	1
43.	524/58	♀	71 J.	Rektum	—	—	—	—
44.	648/59	♀	75 J.	Magen	Gallenblase	Corp. uteri	—	Sarkom
45.	787/59	♀	61 J.	re. Mamma	li. Niere	—	—	1
46.	560/60	♀	87 J.	Magen	—	—	—	1
47.	679/60	♀	68 J.	Bronchus, re.	Prostata	—	—	—
48.	73/61	♀	62 J.	Magen	Bronchus, re.	—	—	1,2
49.	158/61	♀	82 J.	Gallenblase	li. Niere	—	—	1,2
50.	931/61	♀	58 J.	Gallenblase	Magen	—	—	1
51.	63/62	♀	70 J.	Magen	Rektum	—	—	1
52.	726/62	♀	75 J.	re. Niere	li. Niere	—	—	—
53.	421/63	♀	66 J.	Bronchus, li.	Kehlkopf	—	—	1,2
54.	676/63	♀	61 J.	re. Ovar	li. Ovar	—	—	1
55.	36/64	♀	83 J.	Magen	Harnblase	—	—	1
56.	370/64	♀	82 J.	Coecum	Prostata	—	—	—
57.	407/64	♂	78 J.	Magen	li. Niere	—	—	1
58.	876/64	♂	62 J.	Leber	Prostata	—	—	1
59.	175/65	♂	74 J.	Leber	li. Niere	—	—	—
60.	223/65	♂	78 J.	Colon	Magen	—	—	—

LITERATURVERZEICHNIS

- Albrecht, P.*: Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste. *Oncologia* (Basel) 5 (1952), 12–42
- Anderhub, V.*: Über Multiplizität primärer bösartiger Geschwülste. Inaug.-Diss., Zürich 1937
- Bauer, K. H.*: Das Krebsproblem. Springer, Berlin 1963
- Beyreuther, H.*: Multiplizität von Carcinomen bei einem Fall von sog. „Schneeberger Lungenkrebs“ mit Tbc. *Virchows Arch. path. Anat.* 250 (1924), 230–243
- Billroth, T.*: Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. Reimer, Berlin 1887
- Borrmann, R.*: Die Beurteilung multipler Carcinome im Digestionstrakt. *Ziegl. Beitr. z. Path.* 48 (1910), 576–597
- Borst, M.*: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Hirzel, Leipzig 1924
- Broka u. Lebert*: zit. nach Saher, F. (1949)
- Brown, L., J. Latour, J. Dodds*: Multiple primary malignant tumors involving the female genital tract. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 73 (1957), 127–133
- Brunck, J.*: Zur Frage der Doppelgeschwülste. *Ann. Univ. sarav. Med.* 6 (1958), 16–20
- Buel, A.*: Primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste in der Gynäkologie. Inaug.-Diss., Zürich 1953
- Bugher, J.*: The probability of the chance occurrence of multiple malignant Neoplasms. *Amer. J. Cancer* 21 (1934), 809–824
- Burke, M.*: Multiple primary cancers. *Amer. J. Cancer* 27 (1936), 316–321
- Cocchi, U.*: Zur Frage der echten Multiplizität maligner Primärgeschwülste. *Schweiz. Z. allg. Path.* 3 (1941), 270–282
- Cohnheim, J.*: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Hirschwald, Berlin 1877
- Desaive, P.*: Considerations statistiques et anatomo-cliniques sur 308 cas de cancers multiples. *Acta gastro-ent. belg.* 19 (1956), 7–69
- Dimoff, R.*: Multiplizität primärer Karzinome. Inaug.-Diss., München 1949
- Dontenwill, W., U. Mohr*: Die organotrope Wirkung der Nitrosamine. *Z. Krebsforsch.* 65 (1962), 166–167
- Druckrey, H., S. Ivankovic, H. D. Mennel, R. Preussmann*: Selektive Erzeugung von Carcinomen der Nasenhöhle bei Ratten durch N,N'-Di-Nitropiperazin, Nitrosopiperidin, Nitrosomorpholin, Methyl.allyl-, Dimethyl- und Methyl-vinyl-nitrosamin. *Z. Krebsforsch.* 66 (1964), 138–150
- Egli, F.*: Über Multiplizität von Geschwülsten. *Korresp.-Bl. schweiz. Ärz.* 44 (1914), 449–452
- Elsner, P.*: Seltene Formen des Doppelkarzinoms. *Wien. med. Wschr.* 12 (1951), 579–581
- Embrey, M.*: Multiple primary carcinomata of uterus. *J. Obstet. (Altrincham)* 60 (1953), 904–906

- Engel, G.*: Kasuistischer Beitrag zur Frage des dreifachen Karzinoms bei gleichzeitiger Tumorbildung. Arch. Geschwulstforsch. 5 (1953), 138–144
- Fischer*: zit. nach Hemberger, H. (1956)
- Fried, B.*: Primary multiple cancers. Arch. Surg. 77 (1958), 730–741
- Friedrich, W.*: Morphologisch differentes Doppelcarcinom des Bronchialbaumes. Zbl. Path. 97 (1958), 446–453
- Fuchs, U., W. Hohlfeld*: Klinisch bedeutsame Doppelkarzinome des Menschen. Z. ges. inn. Med. 15 (1960), 27–33
- Gardioli*: zit. nach Bauer, K. H. (1963)
- Geib, H.*: Ein Fall von Uterus-, Rektum- und Mammakarzinom bei einem Patienten. Inaug.-Diss., München 1937
- Goetze, O.*: Bemerkungen über Multiplizität primärer Carcinome in Anlehnung an einen Fall von dreifachem Carcinom. Z. Krebsforsch. 13 (1913), 281–302
- Goldzieher, M.*: Über multiple Carcinome, ein Beitrag zur Frage der Histogenese der Lebercarcinome. Virchows Arch. path. Anat. 267 (1928), 326–338
- Grosse, H.*: Über Berechnungsmethoden der Häufigkeit von Kombinationsfällen zweier verschiedener Erkrankungen, erläutert am Beispiel der Syntropie Tuberkulose-Krebs und Silikose-Krebs. Z. ges. inn. Med. 10 (1955), 358–360
- Hamperl, H.*: Die Morphologie der Tumoren. Hdb. allg. Path. Springer, Berlin 1956
- Hemberger, H.*: Die multiplen bösartigen Geschwülste. Inaug.-Diss., Heidelberg 1956
- Hilgert*: zit. nach Albrecht, P. (1952)
- Holmquist, J., A. Nelson*: Über multiples Auftreten von Geschwülsten und Gewebsumbildungen. Z. Krebsforsch. 47 (1938), 257–273
- Horrell, J., J. Howe*: Multiple microscopic primary bronchiolar carcinomas. Cancer (N.Y.) 5 (1952), 911–920
- Huber, H.*: Die intra- und extragenitale Tumormultiplizität beim Genitalcarcinom. Z. Krebsforsch. 58 (1951), 103–162
- Jonkheere, F., M. Votguenne*: Contributions a la casuistique des tumeurs malignes primitives et multiples. J. Chir. (Brux.) 6 (1935), 207–223
- Kainberger, F.*: Über einen Fall von doppeltem primärem Bronchialcarcinom. Klin. Med. (Wien) 10 (1955), 354–360
- v. Karger, J.*: Zur Statistik der multiplen malignen Primärgeschwülste. Arch. Geschwulstforsch. 11 (1957), 211–228
- Keitler, G.*: Über Doppelcarcinome des Uterus. Wschr. Geburtsh. Gynäk. 47 (1918), 285–296
- Levevre*: zit. nach Buel, A. (1953)
- Lubarsch, O.*: Einiges zur Metaplasielehre. Zbl. Path. 17 (1906), 884–886
- Ludwig, M.*: Über dreifache primäre Carcinome. Inaug.-Diss., Bonn 1944
- Madlener, M.*: Zur primären Multiplizität der Tumoren. Dtsch. Z. Chir. 221 (1929), 1–11

- Mider, G., J. Schilling, J. Donovan, E. Rendall:* Multiple Cancer. A study of other cancers arising in patients with primary malignant neoplasms of the stomach, uterus, breast, large intestine or hematopoietic system. *Cancer (N.Y.)* 5 (1952), 1104–1109
- Moertel, G., H. Anderson, A. Baggenstoss:* The coexistence of primary lung cancer and other primary malignant neoplasms. *Dis. Chest.* 35 (1959), 343–347
- Müller, R.:* Über multiple, nicht systematisierte Primärkarzinome und ihre Häufigkeit. Inaug.-Diss., Hamburg 1930
- Nehrkorn, V.:* Multiplizität primär maligner Tumoren. *Münch. med. Wschr.* 48 (1901), 581–585
- Nover, A.:* Über das Vorkommen multipler maligner Primärtumoren. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthalm.* 157 (1956), 237–259
- Oberndorfer, S.:* Über Multiplizität von Tumoren. *Münch. med. Wschr.* 31 (1905), 1477–1481
- Owen, L.:* Multiple malignant neoplasms. *J. Amer. med. Ass.* 76 (1921), 1329–1342
- Peller, S.:* Die Krebsfrequenz und die Frage der Krebszunahme. *Z. Krebsforsch.* 22 (1925), 317–358
- Poth, A.:* Klinisch diagnostische Betrachtungen über das Krankheitsbild der primären multiplen bösartigen Geschwülste. *Strahlentherapie* 89 (1953), 175–192
- Puhr, L.:* Über die Multiplizität der Geschwülste. *Z. Krebsforsch.* 24 (1927), 38–62
- Pusateri, S.:* Beitrag zum Studium der multiplen primären Carcinome. *Virchows Arch. path. Anat.* 204 (1911), 85–88
- Regaud:* zit. nach Buel, A. (1953)
- Ribbert, H.:* Geschwulstlehre. Cohen, Bonn 1914
- Ricken, D., W. Wessel:* Über den Zusammenstoß von Krebsen. *Zbl. Path. path. Anat.* 98 (1958), 130–136
- Robinson, C.:* The multiple primary cancer of the lung. *J. thorac. Surg.* 36 (1958), 166–173
- Rössle, R.:* Multiple Tumoren und ihre Bedeutung für die Frage der konstitutionellen Entstehungsbedingungen der Geschwülste. *Z. angew. Anat.* 5 (1920), 127–146
- Rohman, M., S. Sommers:* A double primary carcinoma of the urinary bladder. *J. Urol. (Baltimore)* 72 (1954), 1174–1177
- Saher, F.:* Zur Kenntnis über primäre multiple Carcinome. Inaug.-Diss., Düsseldorf 1949
- Salzstein, H.:* Multiple cancer, four primary neoplasms in one patient. *Amer. Surg.* 21 (1955), 713–717
- Scheidtmann, T.:* Beitrag zur Frage des Vorkommens multipler primärer Carcinome von gleicher Struktur in verschiedenen Organen. Inaug.-Diss., Düsseldorf 1936
- Schimmelbusch, C.:* Über multiples Auftreten primärer Carcinome. *Arch. klin. Chir.* 39 (1889), 860–885

- Schmähl, D., C. Thomas:* Erzeugung von Lungen- und Lebertumoren bei Mäusen mit N,N'-Dinitrosopiperazin. Z. Krebsforsch. 67 (1965), 11-15
- Schöneich, T.:* Über multiple Tumoren, darunter ein Doppelcarcinom vergesellschaftet mit Rundzellensarkom. Arch. Geschwulstforsch. 7 (1954), 148-155
- Schuster, A.:* Die Häufigkeit multipler Carcinome. Strahlentherapie 89 (1953), 538-553
- Schuster, A.:* Zum Problem der Doppelcarcinome am Beispiel der Genital- und Mammacarcinome. Z. Geburtsh. u. Frauenheilk. 16 (1956), 160-164
- Siebke, H.:* Über multiple Carcinome. Z. Krebsforsch. 23 (1926), 66-81
- Slaughter, D.:* Multiple cancers. Surg. Gynec. Obstet. 79 (1944), 89-105
- Springorum, P.:* Primäre multiple Krebsbildungen und Krebsdisposition. Dtsch. med. Wschr. 30 (1950), 1363-1366
- Stobbe, H.:* Über Krebsmetastasierung in die Lungen und aus den Lungen und deren differentialdiagnostische Schwierigkeiten unter besonderer Berücksichtigung der primären Multiplizität der Lungenkarzinome. Z. ges. inn. Med. 7 (1952), 279-286
- Theilhaber, A., H. Edelbert:* Zur Lehre von der Multiplizität der Tumoren, insbesondere der Carcinome. Dtsch. Z. Chir. 117 (1912), 457-489
- v. Volkmann, R.:* Beobachtungen über Theer und Paraffinkrebs. Verh. dtsch. Ges. Chir., 3. Kongreß. Berl. klin. Wschr. 1 (1874), 3-7
- Wallace, A.:* Multiple malignant primary neoplasms. Brit. J. Surg. 45 (1957), 165-169
- Walther, H.:* Krebsmetastasen. Schwabe, Basel 1948
- Warren, S., O. Gates:* Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature on a statistical study. Amer. J. Cancer 16 (1932), 1359-1392
- Watson, T.:* Incidence of multiple cancer. Cancer (N.Y.) 6 (1953), 356-371
- Watson, W.:* Ten-Year survival in lung cancer: a study of 56 cases. Cancer (Philad.) 18 (1965), 133-141

LEBENS LAUF

Ich wurde am 20. 1. 1938 in Köln als Sohn des damaligen Dozenten für Röntgenologie am Strahleninstitut der Universität Köln, Dr. med. Rolf Glauner und seiner Ehefrau Gertrud Glauner, geb. Weisser, geboren. 1940 wurde mein Vater Chefarzt der Röntgenabteilung am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart. Dort besuchte ich von 1945 bis 1948 die Wagenburg-Volksschule. 1957 legte ich in Stuttgart am Karlsgymnasium mein Abitur ab. Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1957 in München, ging im folgenden Wintersemester nach Innsbruck und anschließend für 4 Semester nach Tübingen, wo ich wegen eines schweren Beinbruchs nach 6 Semestern am 6. April 1960 mein Physikum ablegte. Vom Sommersemester 1960 bis zum Wintersemester 1962/63 studierte ich 6 klinische Semester an der Universität München. Am 31. Juli 1963 bestand ich die Ärztliche Prüfung in München. Im Januar 1964 begann ich meine Tätigkeit als Medizinalassistent in der Chirurgischen und Gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Garmisch-Partenkirchen. Am 29. 1. 1964 heiratete ich die Studentin der Philologie, Fräulein Gerlind Rabes. Vom 1. Juli 1964 bis 31. Dezember arbeitete ich in der 2. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing. Ab 1. Januar 1965 war ich am Pathologischen Institut des Krankenhauses Schwabing beschäftigt. Seit dem 1. November 1965 arbeite ich an der Chirurgischen Universitätsklinik München.

München, den 7. Dezember 1965

Friedrich Glauner

An dieser Stelle möchte ich Herrn

Prof. Dr. E. Langer

meinen verbindlichen Dank für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Ausarbeitung und für die Übernahme des Referates aussprechen.

